

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22540208

研究課題名（和文） 局所・非局所生命現象を記述する偏微分方程式の研究

研究課題名（英文） Study on partial differential equations describing local・non-local phenomena of life

研究代表者

久保 明達 (KUBO AKISATO)

藤田保健衛生大学・医療科学部・教授

研究者番号：60170023

研究成果の概要（和文）：(1) 増殖項を持ついくつかの局所腫瘍侵潤モデルの解が、ロジスティック方程式の解へ時間と共に漸近することを証明した。(2) (1) を含む数理モデルより帰着される発展方程式  $\Psi_u - D\Delta\Psi_t = f(x, t; u)$  の特徴付けと一般化を行い、我々の数学的方法の適用範囲を広げ、解の存在と漸近挙動を示した。(3) Glioma について、進行波解と腫瘍の侵潤範囲との関連性を評価する妥当な数学的アプローチを特定した。(4) 局所と非局所モデルの本質的な違いが、非局所項が拡張された微分作用素と類似した性質を持つ点にあるとの帰結を得た。

研究成果の概要（英文）：(1) We could show the existence of classical solutions and the asymptotic behavior of solutions of some mathematical models with the proliferation term and that our solution strongly converges to the solution of the related logistic equation as time goes to infinity. (2) To cover a wider range of phenomena of tumour invasion than ever, we characterized and studied nonlinear evolution equations  $\Psi_u - D\Delta\Psi_t = f(x, t; u)$  reduced from our mathematical models including (1) in much more general frame work. We could show the existence of classical solutions and the asymptotic behavior of solutions of this problem, which belong to a more general class, by improving our mathematical way used in a sequence of local mathematical models of tumour growth and invasion proposed by Chaplain and et al.. (3) We studied some effective mathematical approach to confirm some evaluation of the relationship between the wave front of the traveling wave and the invasive range of tumour cells of Glioma. (4) It is concluded that the most crucial difference between local and non-local models could become more focus on the point that the latter possesses similar property to a generalized differential operator.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22 年度	1500,000	450,000	1950,000
23 年度	1000,000	300,000	1300,000
24 年度	800,000	240,000	1040,000
年度			
年度			
総計	3300,000	990,000	4290,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：数学・基礎解析学

### 1. 研究開始当初の背景

腫瘍の発現と成長については従来、局所レベル、すなわち細胞レベルでの生体機能に関連する非線形現象に対する統計モデルなどによる導出原理が提出されてきた。しかしこれは（空間）非局所レベルでのモデル、すなわち周辺組織への浸潤や転移という最も重要な現象を記述するモデルとしては十分対応できていない。2007年 Gerisch and Chaplainによって非局所腫瘍侵潤モデルが導入されたが、定義された非局所項の数学的性質や数学解析についてはさらに十分な数学的な検討の余地がある。腫瘍侵潤に関する従来型局所モデルと非局所モデルの数学的関連性や、さらに解の存在や性質についても同様である。

(Gerisch - Chaplain 2007) 以下[GC]とする。

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot [D_1 \nabla c - cA\{u(t, \cdot)\}] + \mu_1 c(1 - c - v)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = -\gamma mv + \mu_2(1 - c - v), \quad \frac{\partial m}{\partial t} = \nabla \cdot [D_3 \nabla m] + \alpha c - \lambda m$$

ここで、非局所項：

$$A\{u(t, \cdot)\} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{R} \int_{-R}^R \Omega(r) (S_{cc} c_x(x+r) + S_{cv} v_x(x+r)) dr$$

$n$ ：腫瘍細胞密度、 $m$ ：MDE濃度、 $f$ 、 $D_1$ 、 $D_3$ ：正の定数。

### 2. 研究の目的

本課題研究の主目的、すなわち局所及び非局所腫瘍侵潤現象を記述する M. Chaplain らによる数理モデルの数学解析を遂行する。

(1) 増殖を記述する項が局所・非局所レベルの侵潤現象を記述する数理モデルに現れ、その大域的性質に寄与している。そのため、こうした場合についていくつかの M. Chaplain らの腫瘍侵潤モデルについて数学解析を行う。

(2) 腫瘍の増殖という生命現象における局所・非局所現象の数学的特徴づけを、エネルギー評価式、解の存在、正則性、漸近挙動の観点から、これまで腫瘍成長モデルに対して用いてきた我々の数学的方法を発展させ適用することで、統一的にこれを扱う。

(3) 腫瘍成長モデルは波動によって伝播する性質を持っており、特に非局所現象の観点からも進行波を取り上げこれを数学的に解析する。そのため、まずその数理モデルに簡潔な拡散方程式が用いられている Glioma についての進行波解の性質について、

(5) の助けを受け臨床医学の観点も考慮し検討を加える。

(4) Gerisch and Chaplain で定義された非局所項

について数学的立場から妥当性のある定式化を検討し、一般的にどのように与えるのが数学的・医学的に適切であるかを検討する。そのため、まず非局所項を数学的に特徴付けるにあたり、局所腫瘍侵潤モデルとの間に本質的な相違点を見つけ出すことにより「非局所項」の医学的及び数学的特性を明確にして行く。

(5) 本課題研究に関連した生体内の諸現象をコンピュータシミュレーションによって可視化する。また、得られた進行波の画像解析より腫瘍侵潤の範囲の特定のため有効と思われる特性値の設定と、数理モデルからそれらをどのように評価するかについての示唆を得る。

### 3. 研究の方法

目的 (5) の遂行のため、本課題研究実施初年度に研究代表者と梅沢は藤田保健衛生大学医療科学部に、シミュレーションのためのハードとソフトを整えて起動させる (Mathematica 8.0 の導入)。定期的に、連携研究者である齊藤氏と連絡を取り、シミュレーションについての研究連絡及び、専門知識の供与を受ける。

目的 (1), (2), (4) を遂行中、2011年に M. Chaplain 自身による "Chaplain, IMA J. Appl. Math., 76, 371-388, 2011" による、多重スケール腫瘍侵潤モデルが [GC] を含めてより拡張・整備・一般化された形で提出された。これには非局所項の医学的特徴づけと局所・非局所数理モデルとの関連性について新たな方向性と示唆に富む内容が含まれていると考えられ、このことを考慮しながらさらに非局所項の数学的特徴づけの研究を進める。

目的 (1), (2) を遂行するに当たり、我々の主たる数学的アプローチの方法はエネルギー不等式によるものであり、そのためそれを導くのに非局所項の属する適切なクラスの特徴づけを行わなければならない。これにより数理モデルの可解性、正則性と解の漸近挙動の枠組みが自然な形で設定され、腫瘍増殖及び局所・非局所型組織浸潤モデルを統一的枠組みで扱うことで、こうした観点から一連の生命現象の数学的特徴づけを示唆する。そのため、まず M. Chaplain らによるこれまでの一連の数理モデルから適当な変換によって帰着されることが分かっている非線形発展方程式

$\Psi'' - D\Delta\Psi = f(x, t; u)$  のできる限り広い枠組みでの特徴づけとそれに伴う一般化を行い、この解の存在・正則性と漸近挙動等を明らかにする。

(3) 進行波が現れる典型的な現象として、その数

理モデルに簡潔な拡散方程式がもちいられている Glioma を取り上げる。Glioma に関する複数の臨床及び実験データに基づく研究結果について調査検討し (例えば M. Badual ら)、臨床応用で課題になっている腫瘍到達領域と進行波の到達域の関連性についての数学的特徴づけと、それを評価し特定する数学的方法について研究分担者である星野・梅沢とこれにあたる。

(4) 以上、現在我々がなし得る数学的アプローチを最大限に拡張・一般化し、これを基礎にして非局所項の数学的構造や特徴づけについて研究を進め、2011年の M. Chaplain による [GC] の非局所モデルの一般化と考えられる多重スケール腫瘍浸潤モデルの結果を参照しながら、まず局所と非局所項の持つ本質的な違いを明らかにし、その関連性について議論する。すなわち、これまで腫瘍浸潤モデルに用いてきた我々の方法をこのようにして適用できる範囲をできる限り拡大したとき、非局所浸潤モデルにおいてなおカバーできない部分があればそこに本質的な相違点があるはずであり、それを特定し詳細に分析することで、ひいては「非局所項」の数学的特性を明確にする。

#### 4. 研究成果

本課題研究の主目的を遂行するにあたって、増殖を記述する項が局所・非局所レベルにかかわらず現れ、その大域的性質から特に非局所現象においてはこれを避けては議論することはできない。

(1) そのため、まずこの増殖項を含む場合について数学的解析を行った。フィッシャータイプ方程式の場合には多くの研究はあるものの、本研究で扱うような数理モデルにおいて詳しい数学解析がなされたものはないと考える。そこで研究代表者らは、Chaplainらによるこれまでの一連の局所腫瘍成長モデルに対して行ってきた我々の数学解析の方法を改良発展させ (業績: 雑誌論文6, 7)、主方程式においてロジスティック方程式に関連した部分を除くことで帰着される方程式に対し、これに適用した。その結果、増殖項を持つ従来の腫瘍浸潤モデルの古典解が、このロジスティック方程式の解へ時間が経つとともに漸近していくことを証明することができた。

(2) 次に、非局所現象の数学解析をすることを念頭におき、腫瘍浸潤現象の数学的枠組みの適用範囲を従来よりもさらに広げるため、従来知られているように、腫瘍浸潤モデルから適当な変換により帰着される非線形発展方程式  $\Psi_{tt} - D\Delta\Psi_t = f(x, t; u)$  のゼロノイマン初期境界値問題の広い枠組みでの特徴付けとそれに伴う一般化を行い、解の性質について研究した。ただし、右辺  $f(x, t; u)$  は (1) のタイプの増殖項を含むものとする。(1) と (2) の研究は密接

に関連させることで解決された。(2) で扱う方程式の解の形は、 $a + b(t) + v(x, t)$  の形をしており、ここで  $v(x, t)$  は時間とともにゼロに収束することが示された。 $a$  を十分大きくとることで、 $b(t)$  は正で滑らかで有界であればよく、 $b(t) > 0$  を十分大きくとらなければならなかった従来の我々の結果を大きく改善することができた。同時に、(1) における増殖項によって引き起こされる変化を  $b(t)$  に吸収させることができることがわかり、(1) を遂行することを可能にした。以上により、この発展方程式の解の存在と、解の正則性、漸近挙動を求めることに成功し、しかも解のクラスをより広い枠組みでとらえることができた (業績: 雑誌論文1, 4)。以上 (1) (2) の成果は、関連した発展方程式の適切なエネルギー評価式を得ることによって達成できた。

(3) 腫瘍浸潤の大域的性質として、進行波解と実際の腫瘍の浸潤範囲との関連性の評価は臨床応用上重要である。本研究で我々が扱う数理モデルは非常に複雑でインプリシットな部分が含まれており、目的に沿った扱いができるまでにはさらに多くの困難点があると思われるため、まずはその数理モデルに簡潔な拡散方程式が用いられている Glioma について複数の結果 (M. Badual, A. Stein etc.) について詳細に検討し、妥当な数学的アプローチの可能性について研究分担者の星野らと共に総合的に検討した。特に重要なのは断層撮影機器測定でも検出不能な部分の浸潤範囲の推定であり、予後が良好であるために、これを評価し特定できるような数理的アプローチが期待されている。それによれば、進行波の速度のみではなく波面の勾配や線形増大期からの腫瘍発生時期の推論、それらを総合した腫瘍タイプの分類等が重要な手掛かりとなり、これらを記述する特性値がどのように数理モデルから定義され、評価され特定できるかについて検討することで、従来の数学における進行波の研究に対して新たに寄与できるものとする (業績: 雑誌論文5参照)。

(4) (1) (2) において、これまで行ってきた我々の数学的アプローチをなしうる限り最大限に拡張し一般化した。次に、これを局所・非局所数理モデルに適用したとき、カバーしきれない部分に非局所腫瘍浸潤の数学的構造の本質的な意味があると考えられ (逆にそれを非局所的性質として再定義しそれによって特徴付けることもできよう)、さらに Chaplain による 2011 年の論文も参照しながら、局所項と非局所項の数学的構造の本質的な相違点を浮かび上がらせることができた。それによれば、本質的な相違点は非局所項がある種の拡張された微分作用素と類似した性質を持つところにあり、議論の焦点をこの一点に絞り

込むことが可能であることがわかった。この点を数学的立場からさらに整備する必要があるという結論に達したが、同時に医学的観点からの妥当性も常に配慮しなければならず、一步踏み込んだ数学科解析にはさらに多くの時間と準備が必要と予想される。

(5) 研究分担者の梅沢と研究代表者久保は研究室に隣接したお互いの共有スペースの複数のコンピュータにおいて、予定通り最新のMathematica8をセットアップし本研究課題の数理モデルについて実行させ、共に様々なシミュレーションを行った。生体内現象の可視化は重要であるだけでなく、特に(3)においてGliomaの侵潤の様子を詳細にシミュレーションすることで、測定不可能な腫瘍侵潤部分、進行速度、波面の勾配、など臨床応用重要となる性質の数値的特徴づけやその決定要因の評価の仕方について示唆することに大きく貢献した。

国際会議への参加と得られた結果の発表により、多くの貴重な情報と研究上の交流による研究成果があった。研究代表者は2010年9月ポーランドにて”Partial differential equation in Mathematical Biology”、2011年7月マドリッドICMatにてSeminaro de Matematica Aplicada、同年8月モスクワにて8<sup>th</sup> ISSAC CONGRESS、2012年7月スペイン(アルマグロ)にてMathways into Cancer等に参加し、成果発表と情報収集を行った。2010年のポーランドの会議において、[GC]を含むような数理モデルの解の存在がM. Chaplainとポーランドの数学者らにより示されたとの情報を得たものの(M. Chaplain, M. Lachowicz, et al., WSPC/Instruction, 2010)、我々の研究目的である解の正則性や漸近挙動、非局所項の数学的特徴づけ等についてはなおオープンであることが分かった。このとき同じく参加者であったJose Ignacio Tello氏 (Spain)との研究討論から、本研究における数学的方法を適用した反応拡散型方程式からの問題提起がなされ、翌年彼からのマドリッドへの招聘を受け、マドリッドICMatにおいてセミナーで講演するとともに、彼との共同研究が実現し現在も進行中である。2011年8月のモスクワの会議はかねてからの共同研究者であるM. Reissig氏からの招聘があり、我々が(2)で扱っているタイプの方程式について、彼らの研究グループは初期値問題で多くの研究成果を挙げており、彼らとの研究連絡を密にしている。このモスクワの会議の後一週間、共同研究者のJean Pierre Loheac氏の招聘によりEcole Centrale de Lyonにて、現在扱っている数理モデルに関連した爆発解の共同研究について議論し、研究打ち合わせを行い、研究の進展を見た。2012年7月のスペイン・

アルマグロでの会議では、Gliomaに関する臨床及び数理生物からの研究結果が数多く発表され、その中で特に進行波についての多くの情報を得ることができ、本課題研究遂行に大きく貢献した。

2011年3月、2012年3月、2013年2月に藤田保健衛生大学で「藤田保健衛生大学数理講演会」を定期的開催し、招聘した講演者らとともに、数理生物学、数理医学、走化性方程式のトピックスについて、研究分担者、連携研究者らも交えて様々な数理生物、数理医学における最新の知見を得るとともに、活発な討論を行った。これにより新たな方向性を得ることができた。また2012年9月には近藤滋氏を大学院の講演会に招聘し、パターン形成についての最新の知見を得た。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

1. A. Kubo, H. Hoshino, Nonlinear wave equations with strong dissipation arising in mathematical models, to appear in the Proceeding of the 8th Congress of the ISAAC, 10pages, 査読有.
2. 梅沢栄三、岩井恵里香、田邊沙織、拡散MRI に対する灌流の影響についての再考, 日本磁気共鳴医学会雑誌, vol. 33, No. 1, 54-58, 2013, 査読無.
3. N. Saito, Error analysis of a conservative finite-element approximation for the Keller-Segel system of chemotaxis, Comm. on Pure and Applied Analysis, Vol. 11, Issue 1, 339-364, 2012, 査読有.
4. A. Kubo, Nonlinear evolution equations associated with mathematical models, Discrete and Continuous Dynamical Systems supplement, 881-890, 2011, 査読有.
5. H. Hoshino, Traveling wave analysis for a mathematical model of malignant tumor invasion, Analysis 31, 237-248, 2011, 査読有.
6. A. Kubo, Mathematical analysis of some models of tumour growth and simulations, WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine, 2010, 31-40, 査読有.
7. A. Kubo, Mathematical analysis of some models of tumour growth, Advances in Biological research, 446-451, 2010, 査読有.

8. E. Umezawa, et. al., Multi-Shelled Q-Ball Imaging: Moment-Based Magnetic Resonance in Medical Sciences, 9(3), 119-129, 2010, 査読有.

9. 齊藤宣一, 有限体積法とBaba-Tabata型保存的の上流有限要素法, 京都大学数理解析研究所講究録, Vol. 1719, 2010, 130-141, 2010, 査読無.

[学会発表] (計 13 件)

1. H. Hoshino, Perturbations of smooth traveling solutions to a mathematical model of malignant tumor invasion, Functional Analysis and Applications, 11 Feb., 2013.

2. A. Kubo, Existence and Non-existence of solutions to initial boundary value problem for non-linear evolution equations with strong dissipation, 9<sup>th</sup> international conference on AIMS, July 2012, Florida USA.

3. A. Kubo, Mathematical analysis of tumour growth models, Mathways into Cancer, Almagro, Spain, June 4-6, 2012.

4. A. Kubo, Nonlinear wave equations with strong dissipation arising in mathematical models, The 8th Congress of the ISAAC, 24 Aug., 2011, Moscow.

5. A. Kubo, Existence and asymptotic behaviour of solutions to nonlinear evolution equations arising in mathematical models of tumour growth, European Conference on Mathematical and Theoretical Biology 2011, 29 July, 2011.

6. A. Kubo, Nonlinear evolution equations arising in mathematical biology and its applications, Seminario de Mathematica Aplicada, 5 July, 2011, Spain.

7. E. Umezawa et al., Multi-shelled q-ball imaging without assuming inversion symmetry (poster), ISMRM 19th Annual Meeting & Exhibition, 7-13 May 2011, Montreal, Quebec, Canada.

8. 久保明達, 第 7 回現象数理若手シンポジウム「細胞・腫瘍の数理—モデル・解析・シミュレーション—」, Chaplain-Anderson 方程式と近年の研究動向, 明治大学, 川崎, 2010 年 11 月 5 日.

9. 星野弘喜, 第 7 回現象数理若手シンポジウム「細胞・腫瘍の数理—モデル・解析・シミュレーション—」, 悪性腫瘍の浸潤に関連するモデルの

進行波解析, 明治大学, 川崎, 2010 年 11 月 5 日.

10. A. Kubo, Mathematical analysis of chemotaxis type of model and application to Biomedicine, Partial Differential Equations in Mathematical Biology, 14, September, 2010, Bedlewo, Poland.

11. A. Kubo, Mathematical Analysis of a model of Tumour Invasion, 4th International Conference on Energy & Development, Environment & Biomedicine, 25 July, 2010, Corfu, Greece.

12. A. Kubo, Nonlinear Evolution Equations associated with Mathematical Models, 8th AIMS International Conference on Dynamical systems, 25 May, 2010, Dresden, Germany.

13. E. Umezawa et al., Fiber Tracking of Human Brain Using Moment-Based Orientation Distribution Function and Multi-Shelled Q-Ball Imaging (poster), Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2010, 1-7 May 2010, Stockholm, Sweden.

[図書] (計 2 件)

1. 「現象から微積分を学ぼう」日本評論社、垣田高夫、久保明達、田沼一実、第一版第 1 刷 (2011 年 6 月), 1-347,

2. 同上、第一版第 2 刷 (2013 年 3 月), 1-348.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://www.fujita-hu.ac.jp/~akikubo/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久保 明達 (KUBO AKISATO)

藤田保健衛生大学・医療科学部・教授

研究者番号：60170023

(2) 研究分担者

梅沢 栄三 (UMEZAWA EIZOU)

藤田保健衛生大学・医療科学部・准教授

研究者番号：50318359

星野 弘喜 (HOSHINO HIROKI)

藤田保健衛生大学・医療科学部・准教授

研究者番号：80238740

(3) 連携研究者

斉藤 宣一 (SAITO NORIKAZU)

東京大学・大学院数理科学研究科・准教授

研究者番号：00334706